Aus dem Bluttransfusionsdienst und Blutgerinnungslabor
der Universitätskliniken Marburg an der Lahn
Leiter: Prof. Dr. med. K. Müller
und der Urologischen Universitätsklinik
Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

Veränderungen der Blutgerinnung durch moderne Narkotika Propanidid und Chlormethiazol

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Werner Rehbehn
aus Nürnberg

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Bluttransfusionsdienst und Blutgerinnungslabor
der Universitätskliniken Marburg an der Lahn
Leiter: Prof. Dr. med. K. Müller
und der Urologischen Universitätsklinik
Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Rodeck

Veränderungen der Blutgerinnung durch moderne Narkotika Propanidid und Chlormethiazol

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Werner Rehbehn
aus Nürnberg

Marburg 1972

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 14. November 1972

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Humanmedizin

Dekan: Prof. Dr.H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. K.H.Müller
Correferent: Prof. Dr. Dr. H.J. Hering

Meiner Mutter

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Pharmakologie von	1
1.1.1 Propanidid	2
1.1.2 Chlormethiazol	5
1.2 Physiologie der Blutgerinnung	7
2. MATERIAL UND METHODEN	9
2.1 Versuchsanordnung	9
2,1.1 in vitro-Versuche	9
2.1.2 in vivo-Versuche	10
2.2 Verwendete Reagenzien	10
2.3 Methoden zur Blutgerinnungsuntersuchung	11
2.3.1 Rekalzifizierungszeit nach HOWELL	11
2.3.2 Thromboplastinzeit nach QUICK	12
2.3.3 Thrombinzeit	12
2.3.4 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)	12
2.3.5 Gerinnungsfaktor II (Prothrombin	12
2.3.6 Gerinnungsfaktor V (Proaccelerin)	12
2.3.7 Gerinnungsfaktor VII (Proconvertin)	13
2.3.8 Gerinnungsfaktor VIII (antihämophiles Globulin	13
2.3.9 Gerinnungsfaktor IX (Christmas-Faktor)	13
2.3.10 Antithrombin III	13
2.4 Statistische Berechnung	14
3 ERGEBNISSE	16
3.1 Propanidid	16
3.2 Cremophor EL	31
3.3 Chlormethiazol	31
4. DISKUSSION	41
4.1 Propanidid	41
4.2 Chlormethiazol	48
5. ZUSAMMENFASSUNG	50
6. LITERATURVERZEICHNIS	52

1. EINLEITUNG

In den letzten Jahrzenten wurden in der Synthese neuer Narkotika und Sedativa große Fortschritte gemacht. Zwei dieser neu entwickelten Substanzen sind Propanidid, das in Cremophor EL gelöst als Epontol^{R} in der Klinik Verwendung findet und Chlormethiazol, das als Distraneurin^{R} im Handel ist.

Für die Anwendung neuer Pharmaka ist die Kenntnis ihrer möglichen Nebenwirkungen unerläßlich. Bei Epontol^{R} werden Kreislaufveränderungen und Atemdepressionen neben Allergien beschrieben (21). Nach Abklingen der Narkose können vegetative Regulationsstörungen (Erbrechen, Schwitzen, Laryngospasmus) und Reaktionen am Injektionsort auftreten (31). Bei Chlormethiazol, Distraneurin^{R}, sind als Nebenwirkungen ein initialer passagerer Blutdruckabfall (10, 16), eine Atemdepression (30), Suchtgefahr (15, 36) und gelegentlich allergische Erscheinungen bekannt. Chlormethiazol wird in der Klinik ebenfalls als Narkotikum angewendet und zeichnet sich durch seine gute Verträglichkeit und Steuerbarkeit aus (1).

Da THIES (40) bei Inactin-Narkosen sowie MÜLLER, BLENCKE und OEHMIG (3, 29) bei Trapanal- und Thiopental-Narkosen Veränderungen der Blutgerinnung feststellen konnten, sollte mit dieser Arbeit die Frage geklärt werden, ob durch Propanidid und Chlormethiazol ebenfalls Nebenwirkungen auf die Blutgerinnung zu erwarten sind.

1.1 Pharmakologie

Um eventuell arzneimittelbedingte Veränderungen der Blutgerinnung diskutieren und erklären zu können, muß zunächst auf die Pharmakologie dieser beiden Substanzen eingegangen werden.

1.1.1 Pharmakologie von Propanidid

Bei Propanidid , das als ultra-kurzwirkendes Narkotikum zu chirurgischen Kurzeingriffen oder zur Narkoseeinleitung verwendet wird, handelt es sich um ein Phenylessigsäure-Derivat und zwar um den 3-Methoxy-4 (N,N - Diäthyl-Carbamoyl-Methoxy) Phenylessigsäurepropylester.

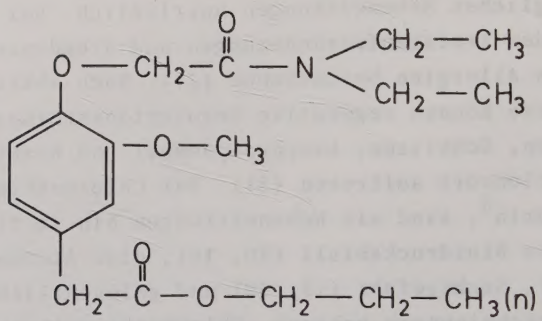


Abbildung 1 : Strukturformel von Propanidid.

Propanidid stellt ein im Wasser schwer lösliches, schwach gelbliches Öl dar und ist im Handel als 5-%ige Lösung erhältlich. Gelöst wird Propanidid durch Zusatz von einem 16-%igem Lösungsvermittler, Cremophor EL. Dieser Lösungsvermittler gehört zu der Gruppe der nicht ionogenen, oberflächenaktiven Substanzen. Er bildet in Wasser oder wässrigen Salzlösungen kolloidale Lösungen. Mit diesem Lösungsvermittler erhaltene Propanididlösungen lassen sich mit Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung beliebig verdünnen ohne daß der Wirkstoff ausfällt. Da bei pharmakologischen Untersuchungen der Wirkstoff Propanidid jeweils zusammen mit dem Lö-

sungsvermittler verabreicht werden muß und der Lösungsvermittler nicht ohne weiteres als pharmakologisch neutral angenommen werden kann, soll im folgenden für diese Verbindung der Handelsname Epontol^{R} gebraucht werden.

WIRTH und HOFFMEISTER (45) führten ihre pharmakologischen Untersuchungen mit Epontol an Mäusen, Ratten, Katzen, Hunden und Affen durch. Epontol erwies sich als ein intravenöses Narkotikum von sehr kurzer Wirkungsdauer mit nachfolgend rascher Erholungszeit sowie einer therapeutischen Breite, die den intravenösen Narkotika der Barbiturat- und Thiobarbiturat-Reihe entspricht. Epontol verhält sich wie die Barbiturate hinsichtlich des wechselseitigen Antagonismus gegenüber zentralen Analeptika und der Narkoseverlängerung durch Chlorpromazinvorgabe. Dagegen ist Reserpinvorgabe ohne besonderen Einfluß. Auf den Kreislauf wirkt Epontol während der Narkose leicht blutdrucksenkend. Die Ausgangslage ist 3 - 5 Minuten nach Injektionsbeginn wiederhergestellt. Dieser Effekt steht im Zusammenhang mit einer nachweisbaren Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes (45). 1 - 2 Minuten nach Narkosebeginn wird bei den meisten Versuchstieren eine Hyperventilation beobachtet, der bei höheren Dosen eine mehrere Sekunden andauernde Apnoe folgen kann. In den ersten Minuten nach Epontolzufuhr sind Standardbikarbonat und Blut-pH uncharakteristisch verändert. 30 Minuten nach Injektion ist im arteriellen Blut bei Hunden eine Azidose nachweisbar. Nach 4 Stunden ist die Ausgangslage wiederhergestellt. HOFFMEISTER und WIRTH (45) nehmen nicht an, daß die Hyperventilation durch die Azidose bedingt sein kann. Eine analgetische Wirkung, die die Narkose überdauert, ist im Tierversuch nicht zu beobachten, wohl aber ein leitungsanaesthetischer

Effekt mit einer Wirkungsdauer, die zwischen Procain und Stoffen der Lidocaingruppe liegt. Die Grenzkonzentration frisch angesetzter Epontollösungen, bei der in vitro die Hämolyse einer 0,2-%igen Aufschwemmung gewaschener menschlicher Erythrozyten beginnt, liegt bei 2 - 3 %.

Epontol ist gut nierenverträglich: Die 20-fache menschliche narkotische Dosis, kontinuierlich zur Dauernarkose appliziert, bewirkt beim Hund und an der Ratte keine Veränderungen der Nierenfunktion. Bei der 40-fachen narkotischen Menschendosis wird die renale Clearance bei der Ratte herabgesetzt. Bei Hundeversuchen ergab sich, daß der Lösungsvermittler Cremophor EL wie ein Histamin-Liberator wirkt. Im Meerschweinchenversuch konnten jedoch anaphylaktische Überempfindlichkeitserscheinungen nicht beobachtet werden. Die örtliche Verträglichkeit von Epontol ist gut, besonders bei intravenöser Injektion.

Epontol wird zum Stoffwechsel esteratisch gespalten, die Hauptprodukte der esteratischen Spaltung sind nicht mehr narkotisch und praktisch ungiftig. Die Cholinesterasen sind an der esteratischen Spaltung kaum beteiligt.

Beim erwachsenen Patienten ohne schwere Begleiterkrankungen ist zur Erzielung einer ausreichenden Narkose eine Dosis von 500 mg Propanidid (10 ml der 5-%igen Lösung) nötig. Bei reduzierten, kachektischen Patienten und Hypoproteinämien genügen oft schon 100 mg Propanidid. Die Schlaftiefe hängt von der Proteinbindung und damit ebenfalls von der Injektionsgeschwindigkeit ab. Sie entspricht in der initialen Schlaftiefe der Thiopental-Narkose bei wesentlich kürzerer Dauer. Mit einem Erhaltenbleiben des Pharynx- und Trachealreflexes ist nach HARNISCH (12) nicht zu rechnen (Aspirationsgefahr).

1.1.2 Pharmakologie von Chlormethiazol

Bei Chlormethiazol handelt es sich um das Äthandisulfonat des 4-Methyl-ß-5-Chloräthyl-Thiazols.

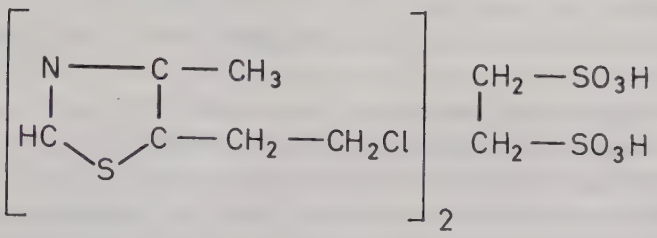


Abbildung 2 : Strukturformel des Chlormethiazols.

Chlormethiazol ist eine schwache Säure (pH = 6,57), gut wasserlöslich und ist im Handel als 0,8-%ige Infusionslösung und als Tabletten zu 0,5 g oder Kapseln zu 0,192 g erhältlich.

LECHAT (zitiert nach HASE, 14) fand im Tierversuch eine nur geringe chronische Toxizität und ungeachtet der chemischen Struktur keine antithyreoide Wirkung. Die akute Toxizität hängt bei der intravenösen Injektion im Tierversuch stark von der Geschwindigkeit der Injektion ab. Chlormethiazol hat sowohl eine hypnotische wie antikonvulsive Wirkung. Es vermag kortikale Erregungszustände zu unterdrücken und ist ausgesprochen wirksam gegen elektrische und Pentetrazol-Anfälle. Es

reduziert in erheblichem Maße die Toxizität von Nikotin und Strychnin. Es wirkt ebenso hemmend auf die Hyperreflexie beim dezerebrierten Tier. In allen Fällen tritt der Effekt von Chlormethiazol sehr schnell ein. Auf das autonome Nervensystem ist es nur schwach wirksam (14).

Bei Kombination mit anderen Sedativa, Hypnotika und Narkotika kann es zu einem unerwünschten Synergismus kommen, wie z.B. zwischen Chlormethiazol und Barbituraten, dessen Art von der Reihenfolge der Verabfolgung der Präparate abzuhängen scheint. So fanden STREICHENBERGER, LECHAT und andere (zit. nach HASE) (14) im Tierversuch an Mäusen, daß die Chlormethiazolwirkung durch nachfolgende Barbituratgabe potenziert wird, während die Barbituratwirkung durch nachfolgende Chlormethiazolgabe nur additiv verstärkt wird. Die Kombination mit Promazin ergibt eine gegenseitige Potenzierung.

Chlormethiazol mit seiner sedativen, hypnotischen und antikonvulsiven Wirkung wird zur Behandlung pathologischer Erregungs- (Delirium tremens, Alkoholintoxikationen, Status epilepticus) und Krampfzustände (Präeklampsie, Eklampsie) sowie zur Behandlung von Schlaflosigkeit (Cerebralsklerose, Patienten mit psychischen Erkrankungen) und als Narkotikum in der Klinik angewendet (1). Die Gesamtdosis von Chlormethiazol bei peroraler Behandlung soll nach Möglichkeit 16 Tabletten oder Kapseln in 24 Stunden nicht überschreiten, was 8 g pro die entspricht. In Fällen von besonders schweren Delirien wird eine intravenöse Therapie empfohlen. Diese Therapie kann entweder durch einmalige intravenöse Applikation von 40-60-100 ml der 0,8-%igen Chlormethiazol-Lösung in 3 - 5 Minuten eingeleitet und mit Tabletten-Behandlung fortgesetzt werden oder es wird eine

intravenöse Chlormethiazol-Dauerinfusion verabreicht, bei der während der ersten 24 Stunden 1500 - 2500 ml der 0,8-%igen Chlormethiazol-Lösung (12 - 20 g) gegeben werden können. In den folgenden 24 Stunden sind meist nur noch 1000 - 2000 ml (8 - 16 g) notwendig. Diese Dosis kann über 2 - 4 Tage beibehalten werden.

1.2 Physiologie der Blutgerinnung

Der Wirkungsmechanismus der Blutgerinnung ist auch heute noch nicht restlos aufgeklärt, bedingt durch die Vielzahl und Vielfältigkeit der reagierenden Faktoren. Das in Abbildung 3 aufgeführte Schema der Blutgerinnung (9) darf deshalb noch nicht als endgültig angesehen werden, veranschaulicht jedoch in übersichtlicher Weise unsere heutigen Vorstellungen über das Zusammenwirken der einzelnen Faktoren bei der Blutgerinnung.

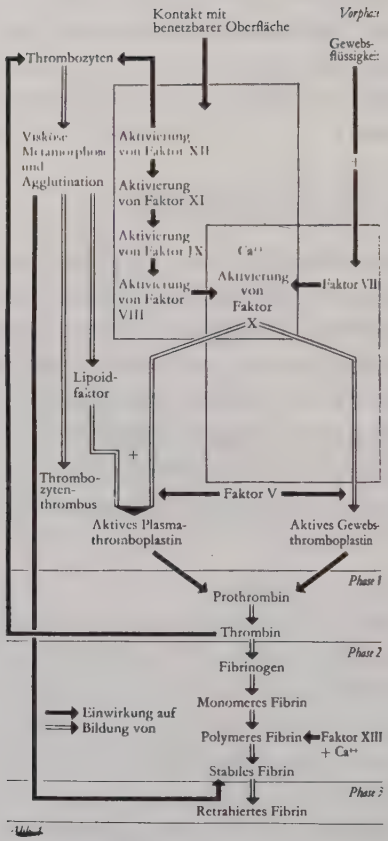


Abbildung 3 : Schema der Blutgerinnung.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Versuchsanordnung

Bei der Versuchsanordnung wurde davon ausgegangen, daß eine unmittelbar arzneimittelbedingte Nebenwirkung auf die Blutgerinnung am besten in vitro zu prüfen ist, da andere Faktoren, wie Narkose, psychische Veränderungen, Kreislauf- und Atmungsveränderungen, die ihrerseits Einfluß auf die Blutgerinnung haben können, unberücksichtigt bleiben können.

2.1.1 In vitro-Versuche

Die in vitro-Versuche wurden mit Humanblut durchgeführt, das uns freundlicherweise von der Blutbank der Universitätskliniken Marburg zur Verfügung gestellt wurde. Das Blut wurde 10 : 1 mit einer 3,8-%igen Natriumcitrat-Lösung verdünnt, um die physiologisch ablaufende Gerinnung zu verhindern. Lediglich zur Faktor IX-Bestimmung verwendeten wir Nativblut. Spätestens 10 Minuten nach Blutentnahme wurde das Blut weiter verarbeitet.
Mit dem so gewonnenen Plasma bzw. Serum wurde Epontol^{R}, Cremophor EL und Chlormethiazol in steigenden Konzentrationen zugesetzt und damit die einzelnen Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt. Bei den in vitro-Versuchen mit Epontol wurden 3 verschiedene Konzentrationen hergestellt und gegen den Leerwert,der aus 4,9 ml Plasma bzw. Serum und 0,1 ml physiologischer Kochsalzlösung bestand, verglichen. Die drei verschiedenen Epontol-Konzentrationen wurden dadurch erreicht, daß 4,9 ml Plasma bzw. Serum , 0,1 ml der 5-%igen Epontol-Lösung (100 mg%), 0,02 ml 5-%ige Epontol-Lösung und 0,08 ml physiologische Kochsalzlösung (20 mg%) und 0,01 ml Epontol-Lösung und 0,09 ml physiologische Kochsalzlösung (10 mg%) zugesetzt wurde. Eine gleiche Ver-

dünnungsreihe wurde für den 16-%igen Lösungsvermittler, Cremophor EL, ohne den Wirkstoff Propanidid hergestellt.

Bei den in vitro-Versuchen mit Chlormethiazol wurde das Patienten-Plasma bzw. -Serum mit 0,9-%iger Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 1 verdünnt und mit den steigenden Konzentrationen von Chlormethiazol (10,50, 100, 200, 300, 400, 500 mg%) verglichen. Die verschiedenen Konzentrationen wurden dadurch erreicht, daß ein bestimmter Anteil der 0,9-%igen Kochsalzlösung durch die 0,8-%ige Chlormethiazol-Lösung ersetzt wurde. Somit blieb die Verdünnung des Plasmas bzw. Serums konstant.

2.1.2 In vivo-Versuche

Neben den in vitro-Versuchen wurden mit Epontol noch in vivo-Versuche durchgeführt, wobei die Patienten als Prämedikation 0,1 g Vomex A und 60 Minuten vor Operationsbeginn 1 mg/kg Körpergewicht Dolantin S intramuskulär erhielten. Zur Einleitung der Narkose wurde in der Regel eine Ampulle (500 mg) bei Bedarf zwei Ampullen Epontol^{R} intravenös injiziert. Während der Narkose wurde zusätzlich ein Gemisch von Lachgas und Sauerstoff verabreicht. Bei den chirurgischen Kurzeingriffen handelte es sich in allen Fällen um eine perineale Prostatabiopsie. Die meisten Patienten erhielten vor dem Eingriff ein Breitbandantibiotikum. Die Blutentnahmen erfolgten unmittelbar vor der Epontol-Injektion (nach der Prämedikation), 7, 15 und 30 Minuten nach der Injektion.

2.2. Verwendete Reagenzien

3,8 % Natriumcitratlösung
0,9 % Natriumchloridlösung
m/40 Kalziumchloridlösung
Rinderfibrinogen (Behring)

Thromboplastinlösung (Roche)
Reagenz zur Antithrombin III - Bestimmung (Roche)
Reagenz zur Faktor II - Bestimmung (Behring)
Reagenz zur Faktor V - Bestimmung (Behring)
Reagenz zur Faktor VII - Bestimmung (Roche)
2-%ige Aluminium-Hydroxyd-Suspension (Behring)
Natriumazetatveronalpuffer nach MICHAELIS pH 7.25
Humantrockenthrombozyten (Behring)
Substratplasma (Behring)
Normal Humanserum (Behring)
Aqua bidest
5 % Propanididlösung, gelöst in 16 % Cremophor EL (Epontol^{R})+
0,8 % Chlormethiazollösung (Distraneurin^{R})++

2.3 Methoden zur Blutgerinnungsuntersuchung

2.3.1 Rekalzifizierungszeit nach HOWELL

Die Bestimmung der Rekalzifizierungszeit erfolgte in der von SCHWICK (38) angegebenen Weise unter Verwendung von Plasma, m/40 Kalziumchloridlösung und Aqua bidest zu gleichen Teilen (0,1 ml). Das Plasma wurde durch Abzentrifugieren der Blutkörperchen aus Zitratblut gewonnen. Nach Zugabe von Kalzium^{2+}-Ionen setzt sofort der Gerinnungsablauf ein. Die Zeit, gemessen vom Zusatz der Kalziumlösung bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens wird als Rekalzifizierungszeit bezeichnet. Sie ist abhängig von Faktor VIII, IX, X, Thrombozytenfaktor 3, Heparin und Antithrombokinasen.

+ Bayer, Leverkusen

++ Pharma-Stern GmbH, Wedel/Holstein

2.3.2 Thromboplastinzeit nach QUICK (38)

Bei dieser Einphasen-Gerinnungsbestimmung wird ein Summationseffekt erfaßt, der abhängig ist von Prothrombin, Antithrombinen, Fibrinogen und den die Thrombinbildung beschleunigenden Faktoren V, VI, VII und X.

2.3.3 Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit

Sie beruht im Prinzip auf der Messung von Plasma-Gerinnungszeiten nach Zugabe standartisierter Thrombinmengen. Mit der Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit werden mehrere Faktoren erfaßt. Sie ist abhängig vom Gehalt des Plasmas an Antithrombin II (Heparin - Antithrombin, Thrombin-Inhibitor), Antithrombin III (Progressiv-Antithrombin), Antithrombin IV, Fibrinogen (Antithrombin I), Fibrinogen-Abbauprodukten (Antithrombin VI).

2.3.4 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die PTT-Bestimmung erfolgte nach der Einphasen-Methode nach SCHWICK (38). Sie ermöglicht eine Kontrolle der im endogenen Gerinnungssystem wirksamen Faktoren II, V, VIII, IX, X, XI und XII.
Die Bestimmung der nachfolgend aufgeführten einzelnen Gerinnungsfaktoren beruht darauf, daß durch einen Überschuß aller anderen Gerinnungsfaktoren die einzig variable Größe gemessen wird. Die erhaltene Gerinnungszeit ist dem Faktorengehalt des Plasmas proportional.
Nach SCHWICK (38) untersuchten wir

2.3.5 den Faktor II (Prothrombin) und

2.3.6 den Faktor V (Proaccelerin) .

2.3.7 Die Bestimmung des Faktor VII (Proconvertin) erfolgte mit dem Reagenz von Roche unter Zugabe des MICHAELIS-Puffers. Die Untersuchung erfolgte nach MARBET-WINTERSTEIN (28).

2.3.8

2.3.9 Plasma-Thrombokinase-Bildungstest nach BIGGS (38)

(Bestimmung der Faktoren VIII und IX)

Die Bildung der Plasma-Thrombokinase wurde nach der 1952 von BIGGS, DOUGLAS, McFARLANE u. Mitarb. ausgearbeiteten Methode des Thromboplastin-Generationstestes in der Modifikation nach SCHWICK (38) bestimmt. Das Prinzip dieses Testes beruht auf einer Zweiphasen-Methode. In der ersten Phase bildet sich aktive Plasma-Thrombokinase, deren Aktivität dann in der zweiten Phase an thrombozytenarmem Plasma bestimmt wird. Bei der Bestimmung von Faktor VIII werden Patientenplasma und Normalserum verwandt, bei der Bestimmung von Faktor IX Normalplasma und Patientenserum.

2.3.10 Progressiv-Antithrombin III

Zu dieser Bestimmung wurde die Methode nach BIGGS angewandt. Sie beruht im wesentlichen darauf, daß die durch einen Vorversuch auf eine bestimmte Gerinnungsfähigkeit eingestellte Thrombinlösung konstanten Mengen der zu untersuchenden Plasmen zugefügt wird, wobei die Plasmen zuvor defibriniert wurden. Aus den Mischungen werden in bestimmten Zeitabständen (5, 15, 25 Minuten) Proben entnommen und gleichen Abmessungen einer einheitlich zusammengesetzten Fibrinogenlösung zugefügt, wobei die Gerinnungszeiten des verbliebenen Thrombins bestimmt werden. Entscheidend ist der 25-Minuten-Wert.

2.4 Statistische Berechnungen

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach folgenden Formeln:

Berechnung der Streuung (Standardabweichung):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (\alpha - x_i)^2}{n - 1}}$$

wobei α (Mittelwert) sich aus $\frac{\sum x_i}{n}$ ergibt.

α = Mittelwert (abgerundet)
n = Zahl der Messungen
x_i = Einzelmessung
df = Freiheitsgrad = 2 (n-1)

Streuung des Mittelwertes: $\sigma_M = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

Bei den in vitro-Versuchen wurde die Signifikanz nach folgenden Formeln berechnet:

$$Q = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\sqrt{\frac{\sigma_2^2}{n_2} + \frac{\sigma_1^2}{n_1}}} \quad \text{oder} \quad Q = \frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\sqrt{\sigma_{M_2}^2 + \sigma_{M_1}^2}}$$

Bei den in vivo-Versuchen verwendeten wir die Differenz-Methode zur Errechnung der Signifikanz, um auch kleine Änderungen erfassen zu können.

$$Q = \frac{\bar{D}}{\sigma_{\bar{D}}}$$

D = Mittelwert der Differenzen
$\sigma_{\bar{D}}$ = Streuung des Mittelwertes der Differenzen.

Bei den in vitro-Versuchen wurde gegen den Leerwert bei den in vivo-Versuchen gegen den Wert vor Injektion verglichen. Als signifikant wurden Veränderungen bezeichnet, bei denen sich ein p (propability) kleiner als 0,05 errechnete. Diese Werte sind in den Abbildungen mit folgendem Symbol gekennzeichnet ^{x}.
Werte, bei denen sich ein p kleiner als 0,1 ergab, sind mit $^{(x)}$ gekennzeichnet. Die Meßergebnisse sind in den Abbildungen als Mittelwerte und Streuung der Mittelwerte dargestellt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Propanidid: Gegenüberstelleung von in vitro- und in vivo-Versuchen

Da Propanidid bei allen Versuchen stets zusammen mit dem Lösungsvermittler Cremophor EL verwendet wurde, wird im folgenden für diese Verbindung der Begriff Epontol gebraucht, wobei sich die Konzentrationsangaben auf den Gehalt an Propanidid beziehen.

In Tabelle 1 (Seite 17) sind die Ergebnisse der in vitro-Versuche in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration und in Tabelle 2 (Seite 18) die Ergebnisse der in vivo-Versuche in Abhängigkeit von der Zeit nach Injektion aufgeführt.

Zur Verdeutlichung sollen die Ergebnisse der in vitro-und in vivo-Versuche mit Epontol im folgenden anhand von graphischen Zeichnungen besprochen werden, wobei die Mittelwerte und die Streuungen der Mittelwerte dargestellt sind.

Epontol^{R}-Konzentration (mg%)	0	10	20	100
Rekalzifizierungszeit	87,3 ± 12,0	92,5 ± 8,1	98,0 ± 9,16	105,3 ± 13,4
Thromboplastinzeit	14,1 ± 0,6	14,1 ± 0,6	14,5 ± 0,8	15,0 ± 0,8
Thrombinzeit	23,3 ± 0,5	24,0 ± 1,1	22,8 ± 1,3	22,3 ± 1,6
Partielle Thromboplastinzeit	39,5 ± 1,5	39,4 ± 0,8	39,3 ± 1,0	39,6 ± 1,3
Gerinnungsfaktor II	30,4 ± 1,8	30,3 ± 1,5	31,3 ± 2,5	31,6 ± 2,9
Gerinnungsfaktor V	32,2 ± 1,3	32,7 ± 1,4	32,3 ± 1,3	32,7 ± 1,2
Gerinnungsfaktor VII	22,0 ± 0,8	21,8 ± 1,4	22,0 ± 1,3	22,1 ± 1,3
Gerinnungsfaktor VIII	16,1 ± 1,2	16,6 ± 1,2	17,3 ± 1,7	18,1 ± 1,7
Gerinnungsfaktor IX	21,8 ± 1,1	21,9 ± 0,5	21,6 ± 1,3	21,8 ± 1,5
Antithrombin III	19,3 ± 1,0	20,o ± 1,4	20,2 ± 1,6	20,3 ± 1,7

Tabelle 1 : In vitro-Versuche: Blutgerinnungswerte (sec) in Abhängigkeit von der Epontolkonzentration als Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 6)

Zeit nach Epontol^{R}-Injektion Minuten	0	7	15	30
Rekalzifizierungszeit	82,1 ± 4,8	85,5 ± 6,3	85,8 ± 4,6	89,2 ± 4,1
Thromboplastinzeit	15,2 ± 1,1	15,1 ± 0,9	15,2 ± 1,0	15,3 ± 0,9
Thrombinzeit	24,6 ± 1,8	25,5 ± 2,4	25,6 ± 2,1	25,1 ± 2,2
Partielle Thromboplastinzeit	37,7 ± 2,7	37,9 ± 2,4	35,8 ± 2,3	37,1 ± 2,9
Gerinnungsfaktor II	35,9 ± 2,2	36,8 ± 2,8	36,7 ± 3,2	36,9 ± 3,2
Gerinnungsfaktor V	34,9 ± 2,4	35,6 ± 2,4	36,1 ± 2,2	35,9 ± 2,9
Gerinnungsfaktor VII	23,0 ± 1,9	22,7 ± 1,9	23,2 ± 2,1	23,2 ± 2,3
Gerinnungsfaktor VIII	16,7 ± 2,1	16,9 ± 2,1	17,4 ± 1,9	17,5 ± 2,6
Gerinnungsfaktor IX	23,3 ± 0,8	23,7 ± 1,3	23,9 ± 1,1	23,5 ± 1,3
Antithrombin III	23,6 ± 4,6	23,8 ± 4,6	23,8 ± 4,2	23,8 ± 4,2

Tabelle 2 : In vivo-Versuche: Gerinnungswerte (sec) in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol^{R}-Injektion als Mittelwerte und Standardabweichungen (n = 9)

3.1.1 Rekalzifizierungszeit (Abbildung 4)

Bei den in vitro-Versuchen zeigt sich erst bei einer unphysiologisch hohen Konzentration eine nur gering signifikante Verlängerung der Gerinnungszeit, während bei den in vivo-Versuchen die Gerinnungszeit signifikant nach einem Zeitraum verlängert gefunden wurde, wo die Epontol^{R}-Narkose bereits aufgehoben war und dementsprechend der Propanidid-Plasmaspiegel bereits auf niedrige Werte abgesunken war.

3.1.2 Thromboplastinzeit (Abbildung 5)

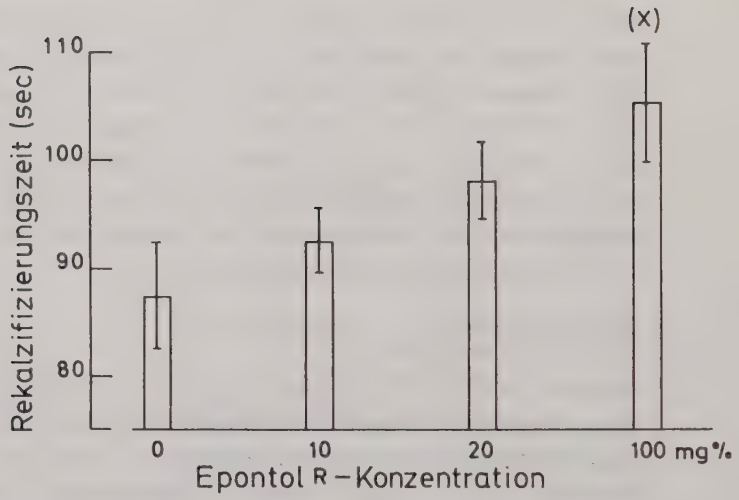
Bei den in vitro-Versuchen zeigt sich noch bei physiologischen Konzentrationen von Epontol eine signifikante Verlängerung, wogegen bei den in vivo-Versuchen keine signifikanten Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert nachweisbar waren.

3.1.3 Thrombinzeit (Abbildung 6)

Bei den in vitro-Versuchen sind die Veränderungen bis zu einer Epontol-Konzentration von 100 mg% nicht signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert, dagegen konnte bei den in vivo-Versuchen eine geringe, aber signifikante Verlängerung nachgewiesen werden.

3.1.4 Partielle Thromboplastinzeit (Abbildung 7)

Bei den in vitro-Versuchen zeigt sich keine signifikante Veränderung der Gerinnungszeit, dagegen kann bei den in vivo-Versuchen nach 15 Minuten eine Verkürzung der Gerinnungszeit nachgewiesen werden. Nach 30 Minuten ist der Ausgangswert praktisch wieder erreicht.



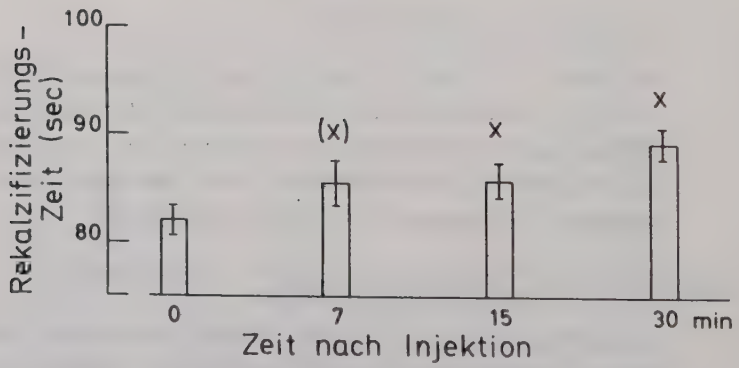


Abbildung 4 oben: Rekalzifizierungszeit in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 4 unten: Rekalzifizierungszeit in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)

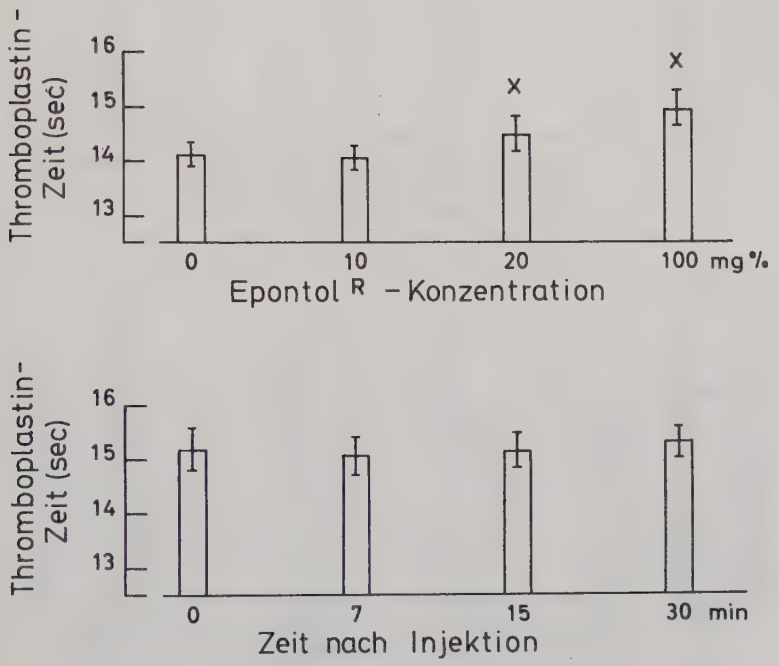


Abbildung 5 oben : Thromboplastinzeit in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 5 unten : Thromboplastinzeit in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)

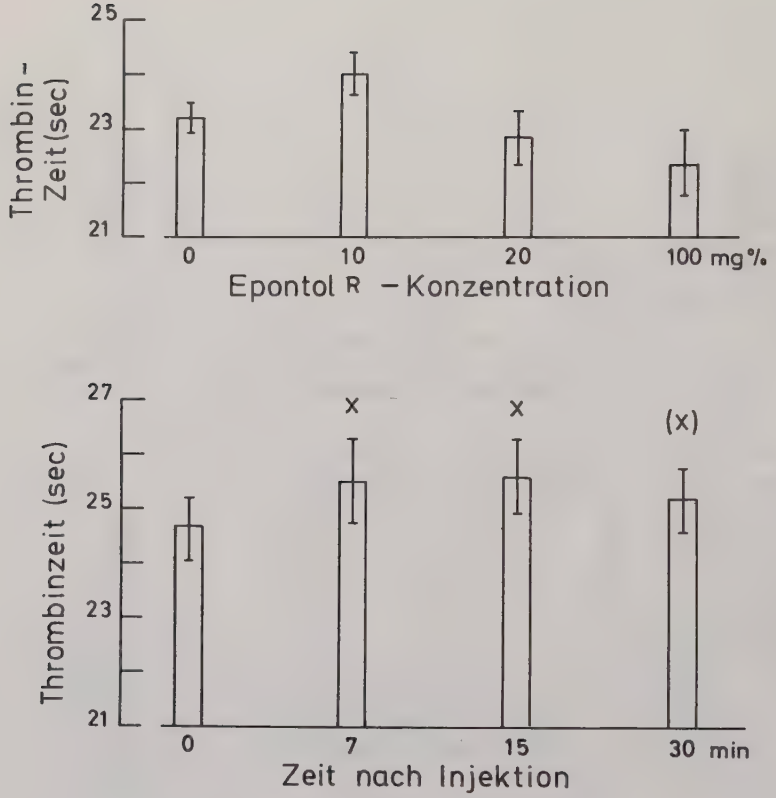


Abbildung 6 oben: Thrombinzeit in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 6 unten: Thrombinzeit in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)

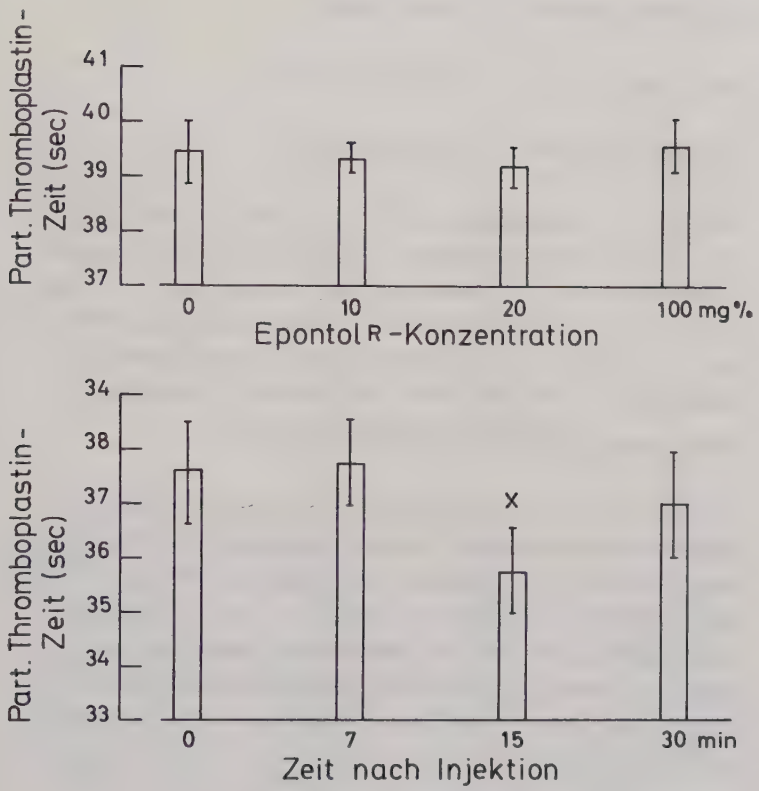


Abbildung 7 oben: Partielle Thromboplastinzeit in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 7 unten: Partielle Thromboplastinzeit in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)

3.1.5 Gerinnungsfaktor II (Abbildung 8)

3.1.6 Gerinnungsfaktor V (Abbildung 9)

3.1.7 Gerinnungsfaktor VII (Abbildung 10)

Bei den Gerinnungsfaktoren II, V und VII sind sowohl in den in vitro, wie auch in vivo-Versuchen kaum Veränderungen der Gerinnungszeiten nachweisbar. Lediglich beim Gerinnungsfaktor V ergibt sich in den in vivo-Versuchen eine geringe, aber signifikante Verlängerung 15 Minuten nach der Epontol-Injektion.

3.1.8 Gerinnungsfaktor VIII (Abbildung 11)

Bei den in vitro-Versuchen zeigt sich erst bei einer unphysiologisch hohen Epontol-Konzentration (100 mg%) eine schwach signifikante Verlängerung der Gerinnungszeit. Bei den in vivo-Versuchen ist eine zunehmende Verlängerung bis zur 3o. Minute zu bemerken, obwohl zu diesem Zeitpunkt die Plasmakonzentration von Propanidid bereits auf sehr niedrige Werte abgefallen sein muß.

3.1.9 Gerinnungsfaktor IX (Abbildung 12)

Weder in den in vitro- noch in den in vivo-Versuchen zeigen sich signifikante Änderungen gegenüber den Ausgangswerten.

3.1.10 Antithrombin III (Abbildung 13)

Auch bei diesem Gerinnungsfaktor zeigen sich keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten, weder in den in vitro- noch in den in vivo-Versuchen.

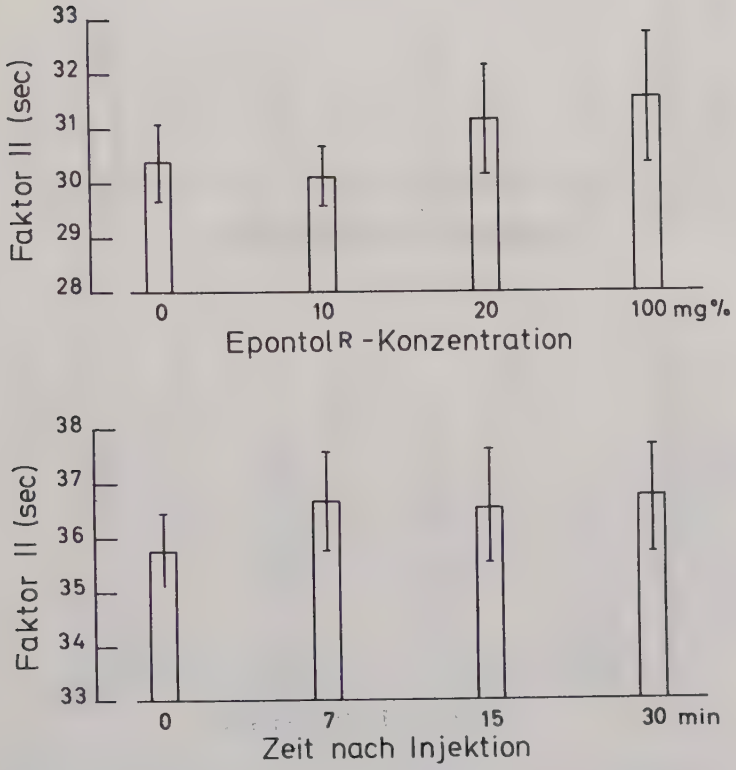
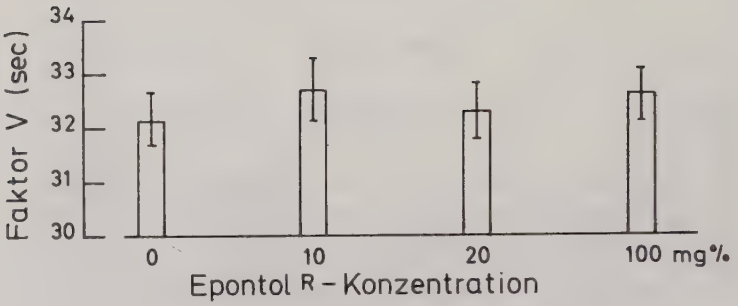


Abbildung 8 oben: Gerinnungsfaktor II in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 8 unten: Gerinnungsfaktor II in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)



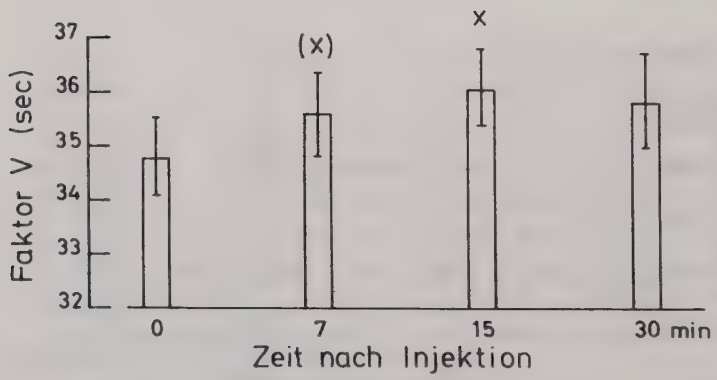


Abbildung 9 oben: Gerinnungsfaktor V in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 9 unten: Gerinnungsfaktor V in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)

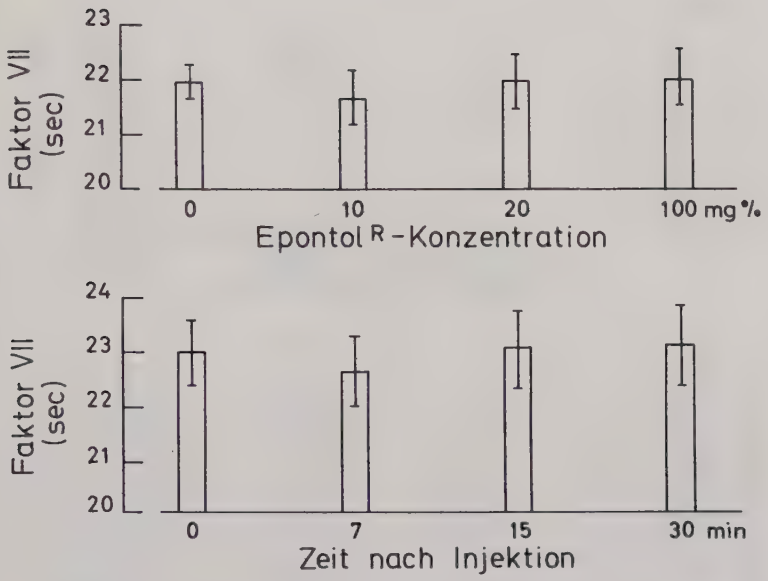


Abbildung 10 oben: Gerinnungsfaktor VII in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 10 unten: Gerinnungsfaktor VII in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)

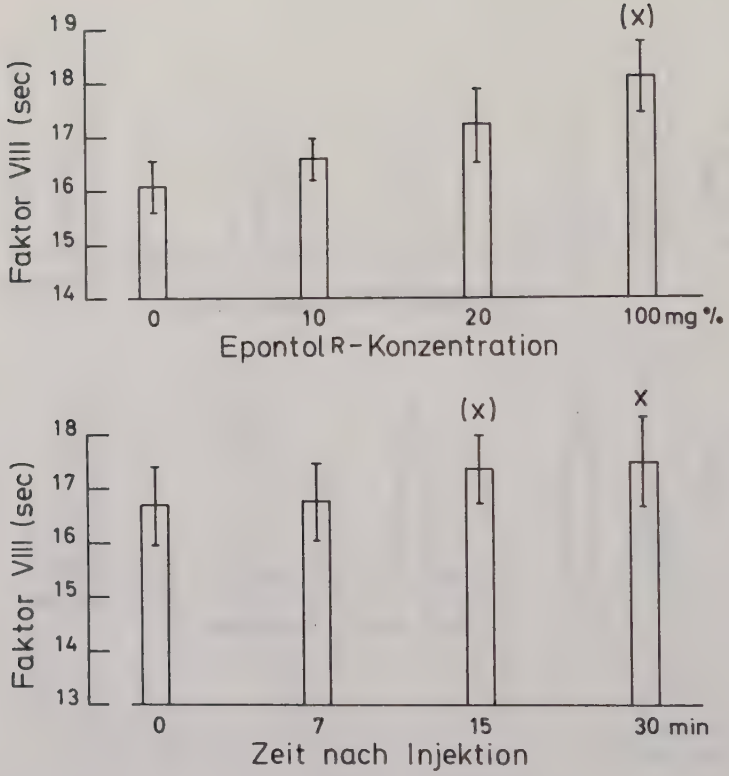


Abbildung 11 oben: Gerinnungsfaktor VIII in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 11 unten: Gerinnungsfaktor VIII in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)

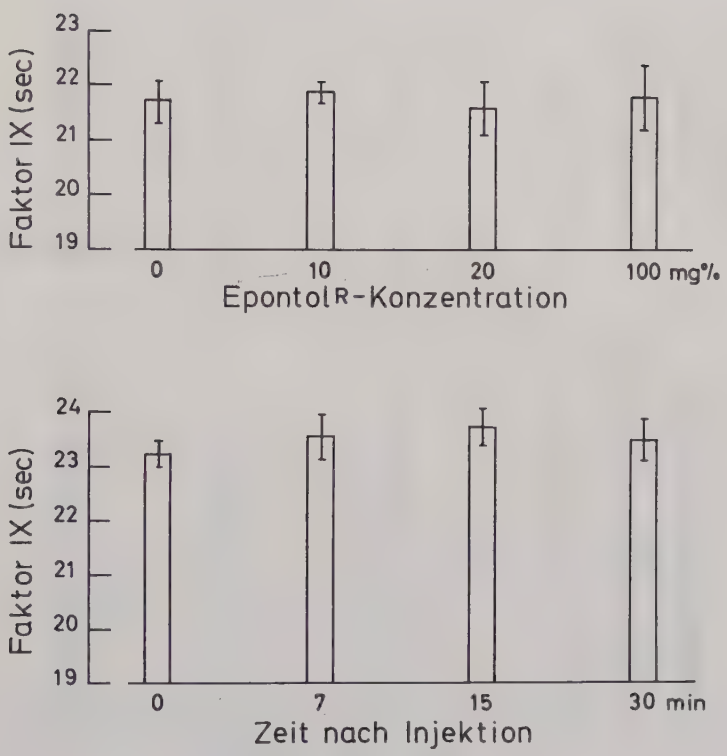


Abbildung 12 oben: Gerinnungsfaktor IX in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 12 unten: Gerinnungsfaktor IX in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)

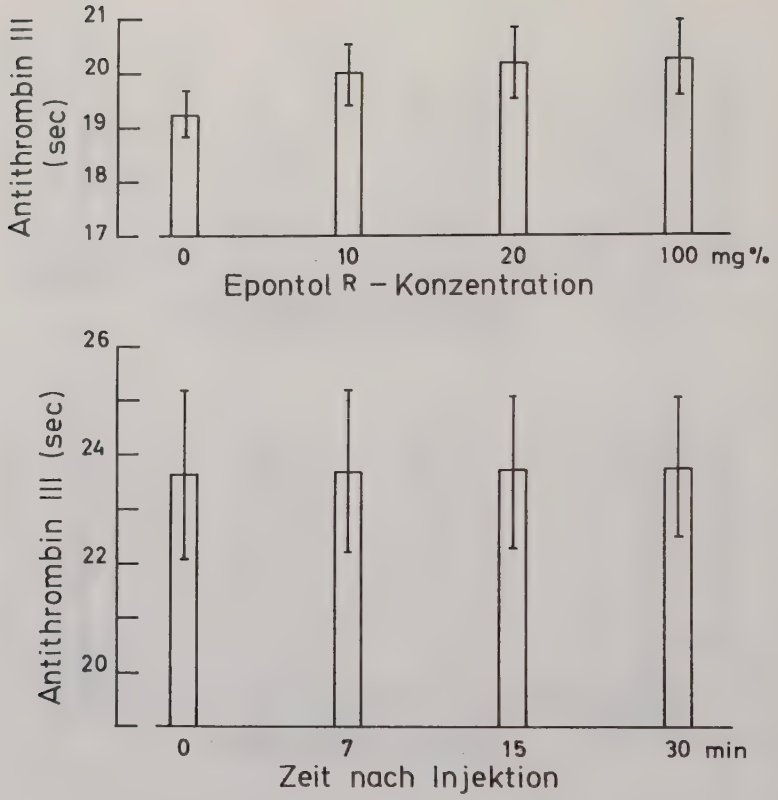


Abbildung 13 oben: Antithrombin III in Abhängigkeit von der Epontol-Konzentration (in vitro-Versuche, n = 6)

Abbildung 13 unten: Antithrombin III in Abhängigkeit von der Zeit nach Epontol-Injektion (in vivo-Versuche, n = 9)

3.2 Cremophor EL

Die in vitro-Versuche mit steigenden Konzentrationen des Lösungsvermittlers Cremophor EL sind in Tabelle 3 aufgeführt. Da sich bei allen Gerinnungsbestimmungen keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten ergaben, wurde auf eine graphische Dar - stellung verzichtet.

3.3 Chlormethiazol

Die Ergebnisse der in vitro-Versuche mit Chlormethiazol sind in Tabelle 4 aufgeführt. Als Bezugswerte für die statistische Berechnung wurden die Gerinnungswerte herangezogen, die mit Plasma bzw. Serum gewonnen wurden, das mit 0,9-%iger Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 1 verdünnt war.

Zur Verdeutlichung werden die einzelnen Gerinnungswerte anhand von graphischen Darstellungen besprochen, wobei die Mittelwerte und die Streuungen der Mittelwerte angegeben sind.

Verdünnung des Lösungsvermittlers	0	1 : 500	1 : 250	1 : 50
Rekalzifizierungszeit	87,3 ± 0,6	86,0 ± 12,5	35,0 ± 10,8	88,5 ± 14,0
Thromboplastinzeit	14,1 ± 0,6	14,0 ± 0,9	14,0 ± 0,7	14,1 ± 0,5
Thrombinzeit	23,3 ± 0,5	23,0 ± o,7	23,0 ± 0,6	23,0 ± 0,5
Partielle Thromboplastinzeit	39,5 ± 1,5	39,3 ± 1,3	38,2 ± 1,5	39,6 ± 1,6
Gerinnungsfaktor II	30,4 ± 1,8	30,2 ± 1,3	30,2 ± 1,4	30,5 ± 1,3
Gerinnungsfaktor V	32,2 ± 1,3	32,6 ± 1,9	32,8 ± 1,1	31,8 ± 1,1
Gerinnungsfaktor VII	22,0 ± 0,8	21,6 ± 1,0	22,2 ± 1,2	22,0 ± 1,0
Gerinnungsfaktor VIII	16,1 ± 1,2	17,3 ± 0,7	17,5 ± 0,9	17,1 ± 0,4
Gerinnungsfaktor IX	21,8 ± 1,1	22,0 ± 1,0	21,1 ± 1,2	22,0 ± 0,6
Antithrombin III	19,3 ± 1,0	19,6 ± 1,5	19,8 ± 1,8	19,2 ± 0,9

Tabelle 3 : Gerinnungswerte (sec.) in Abhängigkeit von dem Epontol^{R}-Lösungsvermittler (16 % Cremophor EL) als Mittelwerte und Standardabweichungen (in vitro-Versuche , n = 6)

lormethiazol-nzentration (mg %)	A	B						
	0	0	10	50	100	200	300	400	500
kalzifizie-ngszeit	73,4±13,0	93,6±21,6	88,3±16,4	82,2±9,9	78,1±10,8	81,7±17,6	110,0±23,3	∞	∞
romboplastin-it	17,6±2,7	25,5±2,8	25,9±2,2	26,8±2,1	28,o±2,8	31,5±4,7	42,5±1o,4	73,3±23,5	∞
rombinzeit	23,8±4,3	24,o±4,8	24,2±4,4	24,4±4,1	24,8±4,3	24,9±4,5	26,4±4,8	35,3±4,5	∞
rt. Thrombo-astinzeit	42,7±2,9	56,4±8,7	57,8±7,1	57,8±3,8	59,9±5,5	66,8±7,1	101,8±16,8	∞	∞
rinnungs-ktor II	28,O±4,6	36,6±3,9	36,3±3,8	36,4±3,3	36,4±3,6	36,5±4,5	36,9±3,1	38,1±3,5	4o,3±2,9
rinnungs-ktor V	33,8±4,3	39,8±1,7	41,7±5,7	42,6±6,9	43,o±7,4	45,1±6,4	47,2±5,5	49,9±6,3	51,8±6,9
rinnungs-ktor VII	26,4±6,9	32,3±6,2	32,9±6,4	33,3±6,0	32,8±6,7	33,O±6,4	33,6±6,1	36,6±7,3	41,8±10,4
rinnungs-ktor VIII	17,1±1,1	19,3±1,4	19,o±1,1	18,8±1,7	19,2±1,4	19,8±2,2	19,8±1,9	21,2±3,2	28,o±2,7
rinnungs-ktor IX	21,2±1,6	21,4±2,7	21,7±2,6	21,9±2,6	21,8±3,O	22,2±2,9	21,6±3,5	22,8±3,3	26,o±2,6
tithrombin III	47,3±11,6	16,8±1,2	16,8±1,1	16,6±1,4	15,7±2,6	15,2±2,8	14,3±2,1	13,7±2,3	13,1±2,5

belle 4: Gerinnungswerte (sec) in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration als Mittelwerte und Standardabweichungen (in vitro-Versuche, n = 6). A = unverdünntes Plasma
B = Plasma mit 0,9-%iger Kochsalzlösung 1 : 1 verdünnt (Bezugswert für die statistische Berechnung)

3.3.1 Rekalzifizierungszeit (Abbildung 14)

Mit steigender Konzentration nimmt die Rekalzifizierungszeit zunächst gering, jedoch noch nicht signifikant, gegen den Ausgangswert ab, um dann bei Konzentrationen über 300 mg% stark anzusteigen bis zu nicht meßbaren Werten bei 400 und 500 mg%.

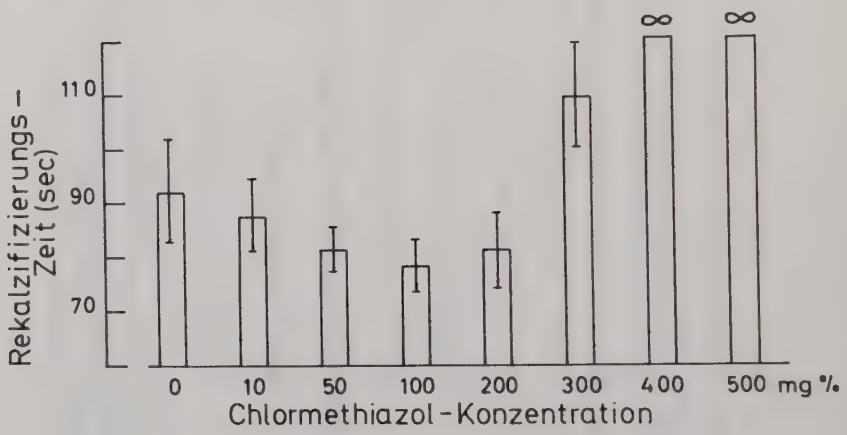


Abbildung 14 : Rekalzifizierungszeit in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

3.3.2 Thromboplastinzeit (Abbildung 15)

Mit steigenden Chlormethiazol-Konzentrationen nimmt die Thromboplastinzeit zu. Es ergeben sich jedoch keine signifikanten Änderungen gegenüber dem Ausgangswert im physiologischen Bereich (bis 50 mg%)

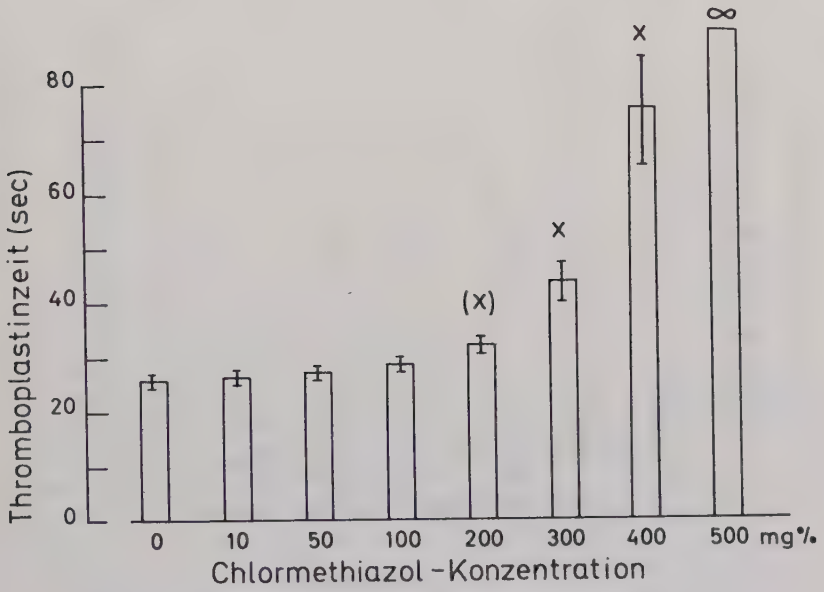


Abbildung 15 : Thromboplastinzeit in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

3.3.3 Thrombinzeit (Abbildung 16)

Erst mit steigenden Chlormethiazol-Konzentrationen ist ebenfalls nur eine geringe Verlängerung bis zu 200 mg% zu verzeichnen. Bei höheren Konzentrationen nimmt die Thrombinzeit erheblich zu und ist bereits bei 500 mg% nicht mehr meßbar.

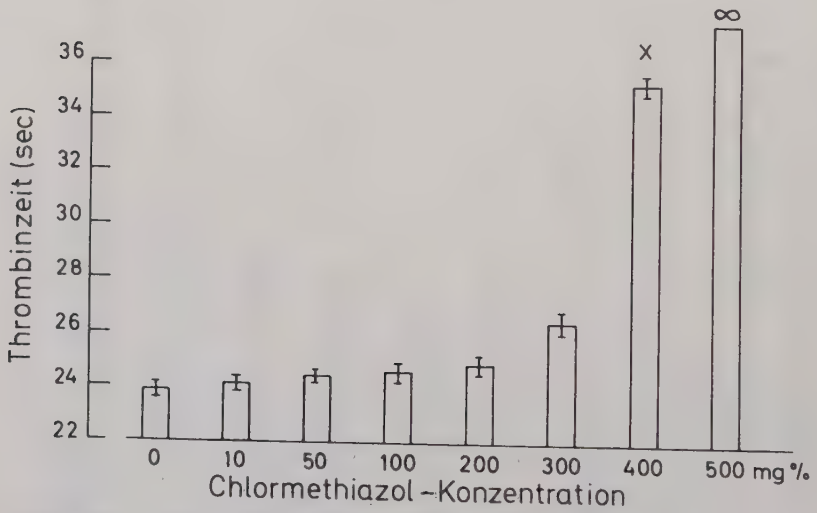


Abbildung 16 : Thrombinzeit in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

3.3.4 Partielle Thromboplastinzeit (Abbildung 17)

Dieser Gerinnungsparameter verhält sich ähnlich wie die beiden vorangegangenen. Erst bei Werten über 200 mg% erfolgt eine starke Verlängerung bis zu unmeßbaren Werten.

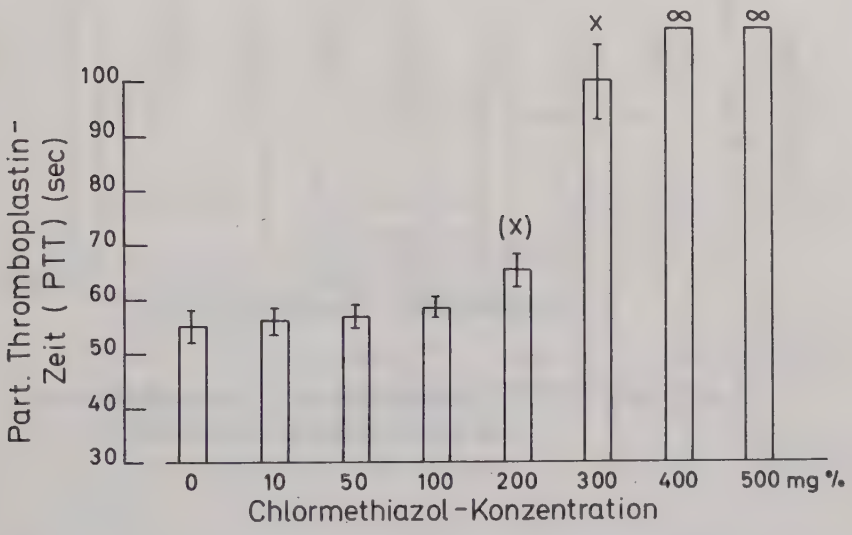


Abbildung 17 : Partielle Thromboplastinzeit in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

3.3.5 Gerinnungsfaktor II (Abbildung 18)

Dieser Gerinnungsfaktor ist gegenüber Chlormethiazol sehr stabil. Selbst bei hohen Konzentrationen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zu dem Ausgangswert.

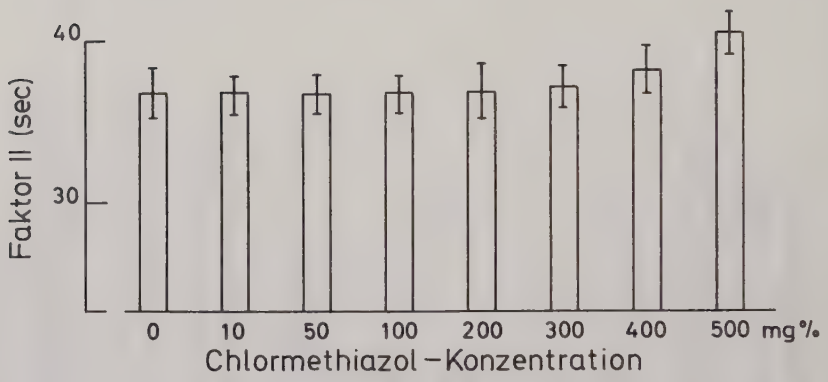


Abbildung 28 : Gerinnungsfaktor II in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

3.3.6 Gerinnungsfaktor V (Abbildung 19)

Es zeigt sich nur eine geringe Verlängerung der Gerinnungszeit, die erst bei sehr hohen, unphysiologischen Konzentrationen signifikant wird.

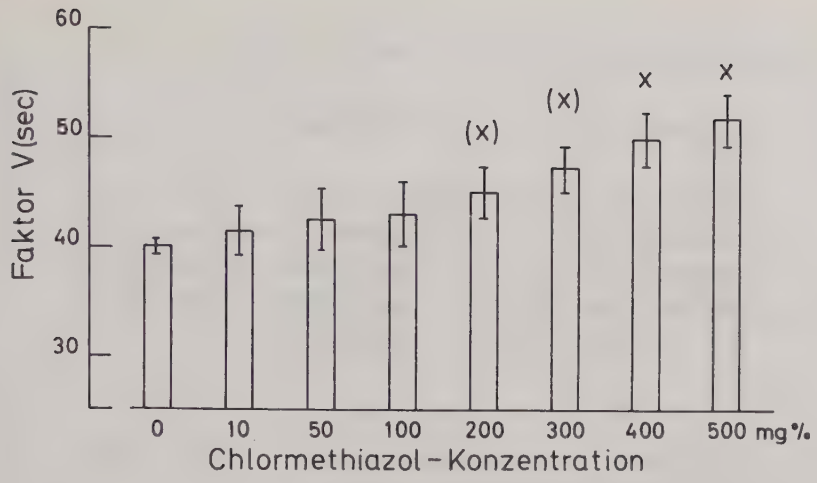


Abbildung 19 : Gerinnungsfaktor V in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

3.3.7 Gerinnungsfaktor VII (Abbildung 20)

Dieser Gerinnungsfaktor VII zeigt in der graphischen Darstellung nur in sehr hoher Konzentration eine geringe Verlängerung der Gerinnungszeit.

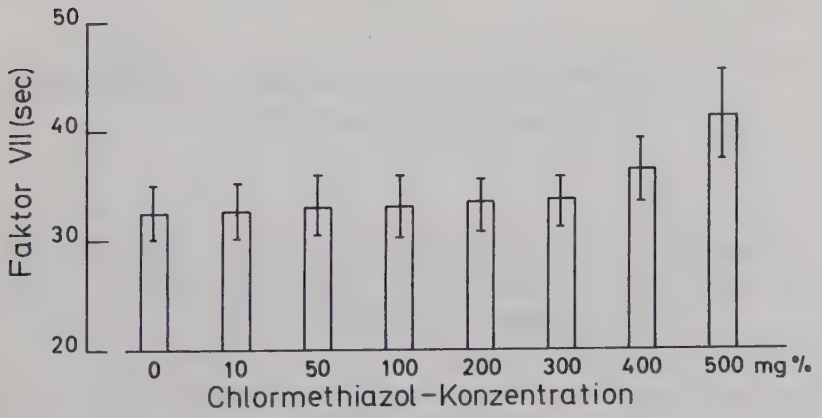


Abbildung 20 : Gerinnungsfaktor VII in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

3.3.8 Gerinnungsfaktor VIII (Abbildung 21)

3.3.9 Gerinnungsfaktor IX (Abbildung 22)

Die beiden Gerinnungsfaktoren zeigen bis zu einer Konzentration von 400 mg% keine signifikante Verlängerung gegenüber dem Ausgangswert. Erst bei 500 mg% kommt es zu einer sprunghaften Hemmung der Faktoren.

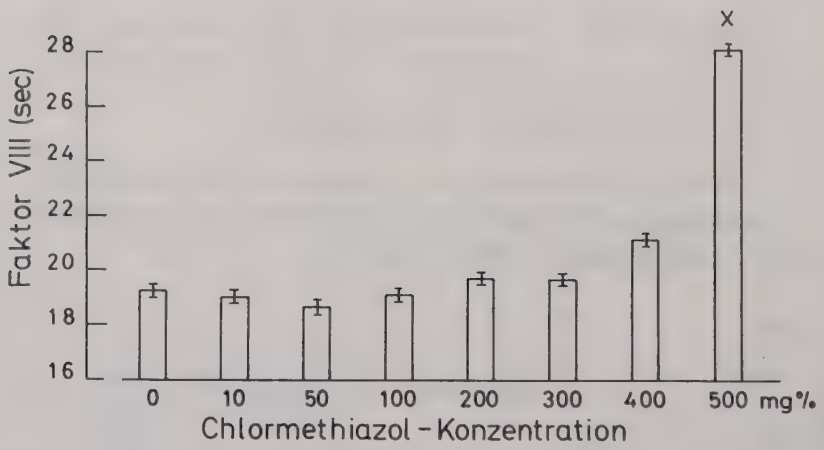


Abbildung 21 : Gerinnungsfaktor VIII in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

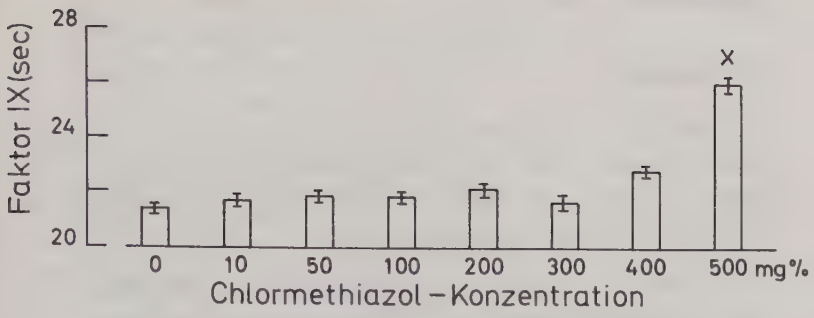


Abbildung 22 : Gerinnungsfaktor IX in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

3.3.10 Antithrombin III (Abbildung 23)

Erst bei einer Chlormethiazol-Konzentration von 500 mg% kommt es zu einer geringgradigen aber signifikanten Verkürzung dieses Gerinnungsparameters.

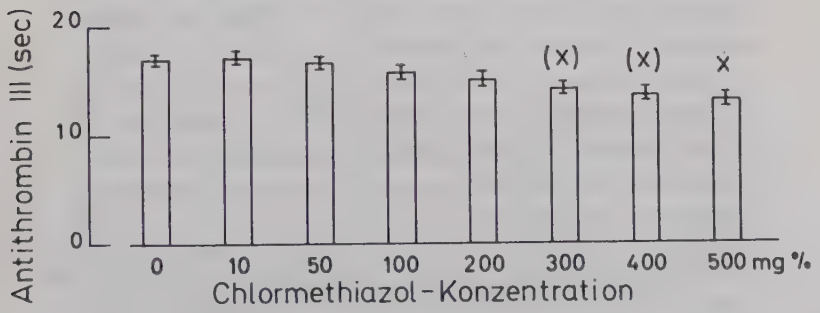


Abbildung 23 : Antithrombin III in Abhängigkeit von der Chlormethiazol-Konzentration (n = 6)

4. DISKUSSION

4.1 Propanidid

Bei der hier zu besprechenden Literatur ist zu berücksichtigen, daß in vivo verwendetes Propanidid immer zusammen mit dem Lösungsvermittler, Cremophor EL, als Epontol^{R} zur Anwendung kommt.

Nimmt man an, daß nach rascher Injektion von Epontol^{R} der Verteilungsraum dem Plasmavolumen entspricht, dann errechnet sich nach Injektion von 2 Ampullen (1,0 g) und einem Plasmavolumen von etwa 2000 bis 3000 ml ein Spitzenplasmaspiegel von 30 bis 50 mg%. Da bei den untersuchten Patienten in der Regel nur eine Ampulle (0,5 g) injiziert wurde, kann angenommen werden, daß die in vitro geprüften Konzentrationen von 10 und 20 mg% mit den Werten in vivo gut korrespondieren. Ferner kann angenommen werden, daß die in vitro-Konzentration von 100 mg% in vivo nie erreicht wurde und somit Gerinnungsveränderungen bei diesem Wert als unphysiologisch angesehen werden können.

Da die in vitro-Versuche mit dem Lösungsvermittler, 16 % Cremophor EL, gezeigt hatten, daß von dieser Substanz in entsprechender Konzentration zu dem geprüften Propanidid keine direkte Wirkung auf die Gerinnungsfaktoren zu erwarten ist, können alle durch Epontol ausgelösten Veränderungen auf den Wirkstoff Propanidid selbst und/oder auf den Eingriff zurückgeführt werden.

Bei der Diskussion der in vivo-Versuche erhebt sich die Frage, welche Faktoren außer Propanidid Veränderungen der Blutgerinnung hervorrufen können.

Beim Narkoseablauf lassen sich in der zeitlichen Abfolge drei Phasen unterscheiden:
die pränarkotische, die narkotische und die postnarkotische Phase.

Beeinflussung der Blutgerinnung
a) in der pränarkotischen Phase
durch Antibiotika
durch die Prämedikation
durch den psychischen Zustand
b) in der narkotischen Phase
durch Änderung der Hämodynamik
durch Änderung der Ventilation
durch Histaminfreisetzung
c) in der postnarkotischen Phase
durch den psychischen Zustand
durch die Schmerzempfindung.

Nach Ansicht von TSEVRENIS, KARALI (40) und MACHT (25) verkürzen Antibiotika die Gerinnungszeit bis auf die Hälfte, wobei die Verkürzung der Gerinnung abhängig ist von der verabreichten Antibiotikadosis, ohne daß die Autoren näher auf einzelne Antibiotika eingehen. Nach SARTORI (zitiert nach BLENCKE (3)) tritt auch nach Gabe von Penicillin, Spreptomycin und Aureomycin eine Verkürzung der Gerinnungszeit auf. Eine Aktivierung der Gerinnungszeit ebenfalls nach Gabe von Chlortetracyclinen wird beschrieben. Dagegen soll nach Ansicht anderer Autoren die Gabe von hohen Dosen von Antibiotika eine Verlängerung der Gerinnungszeit bewirken. Nach BÄTZNER (zitiert nach BLENCKE (3)) erhöhen Antibiotika vom Penicillin-Typ und Sulfonamide das Gerinnungspotential, während Breitbandantibiotika eine gerinnungshemmende Wirkung zugeschrieben wird. In der

vorliegenden Untersuchung dürfte das Ergebnis durch Antibiotika-Gaben nicht beeinträchtigt worden sein, da bei den in vivo-Versuchen eine durch diese Medikamente hervorgerufene Änderungen bereits im Ausgangswert enthalten ist.

Die bei der Prämedikation zur Anwendung gelangenden Parasympatholytika sind nach SCHIMPF (37) für die Blutgerinnung ebenfalls von Bedeutung. So wurde festgestellt, daß nach 0,5 mg Atropin eine geringe Verlängerung der Prothrombinzeit und eine Abnahme des Gerinnungsfaktors V und VII eintrat. Nach Gabe von 1 mg Atropin wurden die Ergebnisse noch deutlicher. Auch bei der Bestimmung der Rekalzifizierungszeit ergab sich eine Verlängerung der Gesamtgerinnung. TANAKE (39), der ebenfalls die Wirkung der neurovegetativen Pharmaka auf die Blutgerinnung untersuchte, gelangte zu dem Ergebnis, daß die Parasympatholytika, wie das Atropin, in schwacher und mittlerer Konzentration eine Steigerung der Gerinnungsfähigkeit bewirken. PERLICK (32) glaubt, daß dies auf dem Azetylcholin-Atropin-Antagonismus beruht, denn für das Azetylcholin ist von mehreren Autoren eine die Gerinnungszeit verlängernde Wirkung beschrieben worden. Diese sich zum Teil widersprechenden Arbeiten zeigen das sehr schwierige Problem, adäquate sympathikotrope oder vagotrope Reaktionsphasen herbeizuführen. HANDEL (11) beschreibt bei Atropin eine zeitliche Zuordnung von Gerinnungsveränderungen zur pharmakologischen Wirksamkeit. Nach Atropin-Injektion wird ein Minimum der Gerinnungstendenz nach 30 Minuten gemessen. Die folgenden Untersuchungen bis zu 3 Stunden nach Applikation zeigen dann nurmehr normale Werte. KUSCHINSKY (19) schreibt zur pharmakologischen Wirksamkeit von Atropin, daß das Medika-

ment nach 20 bis 30 minuten aus der Blutbahn verschwindet, aber noch für lange Zeit am Rezeptor gebunden bleibt. PERLICK (32) gelang außerdem der Nachweis, daß Theophyllin-Derivate parallel zur mehr oder weniger ausgeprägten Blutdrucksenkung zunächst in den ersten Stunden eine endogene Heparin-Antithrombin-Ausschüttung und eine Fibrinogenverminderung bewirken, die sich nach 5 bis 6 Stunden wieder ausgleicht. So könnte die bei den in vivo-Versuchen mit Propanidid verstärkt auftretende Verlängerung der Gerinnungszeiten auch auf das als Prämedikation verabreichte Vomex A^{R}, das ein Theophyllin-Derivat ist, zurückgeführt werden.

Nach MACHT (25) können Emotionen wie Angst, Furcht und Kummer die Koagulation des Blutes fördern. Nach Meinung von HOFF (zitiert nach BLENCKE (3)) kann dieser Zustand der Erregung durch die Wirkung auf das Schlagvolumen des Herzens, durch die Veränderung der Hämodynamik, die Gerinnungstendenz beeinflussen. Bei den hier untersuchten Patienten kann jedoch angenommen werden, daß durch die oben beschriebene Prämedikation eine weitgehende Sedierung erreicht wurde und eine stark veränderte psychische Reaktionslage und somit eine Beeinflussung auf die Blutgerinnung weitgehend verhindert wurde. LASCH (21) beschreibt, daß bei einer Hyperzirkulation, hervorgerufen z.B. durch körperliche Arbeit, Streßsituationen und auch Emotionen, eine Verringerung der Gerinnung eintritt. LASCH (21) erklärt sie damit, daß die im peripheren Blutgefäßsystem entstehenden Akzeleratoren in der Leber wieder abgebaut werden. So soll bei einer Hyperzirkulation das Prothrombin in den peripheren Gefäßen vermehrt zerfallen und damit mehr aktivierter Gerinnungsfaktor VII entstehen. Hyper-

zirkulation bedeutet damit vermehrter Faktorenumsatz. Der Gerinnungsfaktor VII wird sofort wieder in der Leber inaktiviert und wahrscheinlich wieder zu Prothrombin umgewandelt. Dementsprechend ergab sich beim Menschen bei einer Blutdrucksenkung und Hypozirkulation, wie sie nach einem Herzinfarkt oder nach tiefen Narkosen auftreten können, ein verkürztes Thrombelastogramm (37).

Der nach Epontol-Injektion kurzfristig auftretende passagere Blutdruckabfall kann nach LORENZ (24) auf eine Histaminfreisetzung mit entsprechender Kreislaufreaktion zurückgeführt werden. Die zu unseren Meßzeiten angedeutet gefundene Gerinnungsverlängerung könnte somit auf die zu dieser Zeit anzunehmende Hyperzirkulation teilweise bezogen werden.

Eine weitere mögliche Beeinflussung der Blutgerinnung wäre die bei Narkosen häufig auftretende Veränderung der Ventilation. Nach PALOS (31) stellen Atmung, Kreislauf und Blutgerinnung eine funktionelle Einheit dar, wobei die Blutgerinnungsfähigkeit durch eine Steigerung der Oxydationsvorgänge verringert wird und umgekehrt. Dieses Gleichgewicht wird durch die Lungen- und Gewebeatmung eingehalten. Da nun bei der Epontol-Narkose anfangs eine Hyperventilation auftritt, die eine Steigerung der Oxydationsvorgänge zur Folge hat, könnte dadurch zum Teil die Verlängerung der Blutgerinnung bei den in vivo-Versuchen erklärbar sein.

Gerinnungsverlängerungen sind schon lange bei Chloroform-Narkosen bekannt. DOYON (7) machte dafür den dabei auftretenden auffallend niedrigen Fibrinogengehalt des Blutes verantwortlich. WIPPLER und HURWITZ (44) bezogen diese Verlängerung auf eine

Leberschädigung, die parallel der Senkung des Fibrinogengehaltes verlief. Eine Leberschädigung kann sich jedoch erst nach 8 bis 12 Stunden, entsprechend der Halbwertszeit einiger Gerinnungsfaktoren,auswirken. Da bei den vorliegenden Untersuchungen die Blutuntersuchung bereits nach 7, 15 und 30 Minuten erfolgte, kann eine derartige Beeinflussung ausgeschlossen werden.

Daneben wäre auch eine direkte Beeinflussung der für die Blutgerinnung wichtigen Substanzen durch Metaboliten des Propanidid denkbar. Der Abbau von Propanidid erfolgt im wesentlichen durch Esterasen der Leber und des Blutplasmas, die zum Teil zur Gruppe der Pseudocholin-Esterasen gehören (12). Die enzymatischen Abbaumechanismen und nicht enzymatischen Esterhydrolasen spielen dagegen nur eine untergeordnete Rolle. Nach HARNISCH (12) sind die Metaboliten von Propanidid pharmakologisch indifferent und dürften daher auch die im strömenden Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren nicht beeinflussen.

Nach MANZ und FANK (27) kann es nach Epontol-Narkosen zu einer erhöhten Histaminfreisetzung kommen, durch die auch allergische Reaktionen, vom flüchtigen Erythem über Quaddelbildung, Lidödem, inspiratorischen Stridor, Bronchospasmus und Blutdruckabfall bis zum Atem- und Kreislaufstillstand reichend, auftreten können. Die Herstellerfirma diskutierte schon frühzeitig eine mögliche Histaminliberation durch den Lösungsvermittler Cremophor EL, die von WIRTH und HOFFMEISTER (45) bei Hundeversuchen nachgewiesen wurde. MANZ und FANK (27) beschrieben allergische Reaktionen nach Erstinjektion mit Epontol, die nach ihrer Meinung ebenfalls durch eine Histaminliberation erfolgen. LORENZ (24) konnte

erstmals bei Versuchspersonen eine unterschiedliche Histaminliberation nach Epontol-Injektionen direkt nachweisen. Dies wurde für den Wirkstoff Propanidid nachgewiesen, nicht aber für den Lösungsvermittler Cremophor EL, was lange Zeit diskutiert wurde (45). Dabei ist die Histaminfreisetzung bei Schußinjektion bedeutend stärker als bei langsamer Injektion (24). So fordert LORENZ auf Grund seiner Untersuchungen neben der langsamen Injektionsgeschwindigkeit die Gabe von Antihistaminika vor jeder Epontol-Narkose. Eine erhöhte Freisetzung von Histamin und eine damit verbundene Kreislaufumstellung könnte somit eine Beeinflussung der Gerinnung hervorrufen, wie bereits oben diskutiert wurde.

Nach der Narkose können psychische Faktoren und das bewußte Schmerzempfinden einen Einfluß auf die Blutgerinnung ausüben . Nach den vorliegenden Ergebnissen zeigt sich eine Beeinflussung im Sinne einer Verlängerung mit der höchsten Signifikanz nach 15 Minuten, einer Zeit,in der der Patient bereits bei Bewußtsein ist und die über die Narkose noch hinaus wirkende analgetische Wirkung nachläßt. Als Erklärung könnte man anführen, daß der Patient verstärkte Schmerzen verspürt, was durch vagotrope und emotionale Faktoren zu einer Hyperventilation und Hyperzirkulation führt und somit nach den vorher genannten Ausführungen zu einer Verlängerung der Blutgerinnung führen kann.

Nachdem die Gerinnungsveränderungen durch Epontol nicht nur in vivo sondern auch in vitro nachweisbar sind, muß man eine direkte Einwirkung auf die gerinnungsaktiven Proteine annehmen, was bereits für Thiopental (3) und Halothan (4) nachgewiesen wurde. Die beobachteten Gerinnungsveränderungen

durch Epontol sind bei therapeutischen Konzentrationen insgesamt nur sehr gering, so daß sie zwar von pharmakologischem Interesse, jedoch kaum von klinischer Bedeutung sein dürften.

4.2 Chlormethiazol

Bei Hundeversuchen (30) wurde festgestellt, daß zur Aufrechterhaltung der Narkose ein Plasmaspiegel von durchschnittlich 5,9 ± 3,0 mg% bei einem mittleren Hundegewicht von 13,6 ± 2,5 kg notwendig ist. Extrapoliert man vom Plasmaspiegel des Hundes auf den des Menschen, so kann man annehmen, daß bereits eine Plasmakonzentration von 50 mg% beim Menschen keine klinische Bedeutung mehr hat. Obwohl bei dieser Konzentration eine pH-Verschiebung in vitro in den sauren Bereich (pH = 7,345) erfolgte, konnte keinerlei Veränderung der Blutgerinnung bei den in vitro-Versuchen festgestellt werden, sogar bis zu einer Konzentration von 100 mg% (pH = 7,069) und 200 mg% (pH = 6,633). Erst bei einer Chlormethiazol-Konzentration von 300 mg% (pH = 6,6) zeigt sich eine starke Verlängerung der Gerinnungszeiten. WELLER und HANKE (43) schließen eine Zerstörung der Faktoren durch eine pH-Verschiebung aus. Sie sehen in der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin einen möglichen Angriffspunkt für eine durch die pH-Verschiebung hervorgerufene Beeinflussung der Blutgerinnung im Sinne einer Verlängerung. Diese Umwandlung ist eine chemische Reaktion, wobei Fibrin durch Polymerisation des Fibrinogens aus dessen einzelnen Molekülen entsteht (9). An der Reaktionsgeschwindigkeit dieser Polymerisation läßt sich möglicherweise der Einfluß einer solchen pH-Verschiebung ablesen. Bereits ZINSER, UPPLEGER und KÜNZER (47)

wiesen bei einer metabolischen pH-Verschiebung ins saure Milieu eine Verlängerung der Thromboplastin- und Antithrombinzeiten nach, während bei einer respiratorischen pH-Verschiebung keine Beeinflussung der Reaktionszeiten erkennbar war. Man kann daher feststellen, daß das Blutgerinnungssystem für sich außerhalb des geschlossenen Systems, wie es bei den in vitro-Versuchen der Fall ist, gegen pH-Verschiebungen äußerst resistent zu sein scheint. Da nun die in vitro-Versuche mit Chlormethiazol keinerlei Anhaltspunkte für eine Beeinflussung der Blutgerinnung im therapeutischen Bereich lieferten, erschien uns aus den Erfahrungen mit Epontol eine Bestätigung der Ergebnisse durch in vivo-Versuche nicht notwendig.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Da bei verschiedenen Narkosemitteln (z.B. Inactin, Trapanal und Thiopental) Nebenwirkungen auf die Blutgerinnung nachgewiesen sind, wurden in der vorliegenden Arbeit zwei neuere Narkotika, Chlormethiazol und Propanidid, das in 16 % Cremophor gelöst ist, durch in vitro- und in vivo-Versuche auf ihren Einfluß auf die Blutgerinnung untersucht.

Bei den in vitro-Versuchen wurde Humanplasma bzw--serum Propanidid, gelöst in Cremophor EL, zur Erreichung von drei verschiedenen Konzentrationen (10, 20 und 100 mg%) hinzugesetzt. Die Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchungen wurden statistisch mit dem Leerwert verglichen. Der Lösungsvermittler Cremophor EL ohne den Wirkstoff Propanidid wurde in äquivalenten Konzentrationen in gleicher Weise untersucht.

Bei den in vitro-Versuchen mit Chlormethiazol wurde als Ausgangswert Humanplasma bzw. -serum verwendet, das mit 0,9-%iger Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 1 verdünnt wurde. Entsprechende Mengen Chlormethiazol wurden dem Plasma bzw. Serum hinzugefügt, so daß die sieben folgenden Konzentrationen von Chlormethiazol entstanden: 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500 mg%.

Die in vivo-Versuche mit Propanidid wurden anläßlich einer perinealen Prostatabiopsie bei 9 Patienten durchgeführt. Als Bezugswert dienten die Werte unmittelbar vor Narkosebeginn. Die Narkose wurde in der Regel mit einer Ampulle Epontol^{R} (500 mg Propanidid in 16 % Cremophor EL gelöst) durchgeführt. Die weiteren Blutentnahmen erfolgten dann 7, 15 und 30 Minuten nach der Injektion von Epontol^{R}.

Die in vitro- und in vivo-Versuche mit Propanidid zeigten eine geringe, aber bei den meisten Faktoren signifikante Minderung der Aktivität, was zwar von pharmakologischem Interesse, nicht aber von klinischer Relevanz sein dürfte. Die Veränderungen bei den in vivo-Versuchen können durch die Kreislaufumstellung bzw. die Hyperventilation, bedingt durch die Narkose, verursacht sein. Daneben ist auf Grund der in vitro-Versuche auch eine direkte Einwirkung des Propanidid auf die Gerinnungsfaktoren anzunehmen. Ein Einfluß des Lösungsvermittlers Cremophor EL auf die Blutgerinnung konnte ausgeschlossen werden.
Die in vitro-Versuche mit Chlormethiazol ergaben bei Konzentrationen in therapeutischer Breite keine signifikanten Änderungen der Blutgerinnung, lediglich bei toxisch hohen Konzentrationen kam es bei den meisten Faktoren zu einer Aktivitätsabnahme. Da bei den in vitro-Versuchen eine direkte Einwirkung von Chlormethiazol auf die Gerinnungsfaktoren in therapeutischer Dosierung ausgeschlossen werden konnte, wurde auf in vivo-Versuche mit dieser Substanz verzichtet.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. AUBERGER,H.: Intravenöse Xylocain-Distraneurin-Anaesthesie
Z. prakt. Anaesth. 3, 32 (1968)

2. BIGGS,R., A.DOUGLAS, R.McFARLANE :
Brit. med. J. 4799, 1378 (1952)

3. BLENCKE,B.A.: Blutgerinnungsveränderungen bei Trapanalnarkosen
Dissertation, Marburg, 1964

4. BUSSE,J.: Untersuchung der Gerinnung während der Halothan-Narkose
Dissertation, Marburg, 1964

5. CROWELL,J.W., B.HOUSTON :
Effect of acidity on blood coagulation
Amer. J. Physiol. 201, 379 (1961)

6. DEGKWITZ,R.: Ist Distraneurin zur Behandlung akuter Alkoholintoxikation geeignet ?
Dtsch. Ärzteblatt 12, 685 (1968)

7. DOYON: Compt. rend. soc. biol. 58, 1905; 30, 104
zit. n. KILLIAN,H., H.WEESE (19)

8. FREY,H.H., H.KLEINEBRAND, D.KRAUSE :
Arch. internat. Pharmacodyn. 12, 125 (1959)
zit. n. BLENCKE,B.A. (3)

9. GEIGY : Blutgerinnung
Wissenschaftliche Tabellen, 7. Aufl.
Documenta Geigy, Basel, 1968

10. HAAS,J., H.GASTAGER, E.WEINKAMMER :
Erfahrungsbericht über die Anwendung von Distraneurin in der Psychiatrie
Wien. klin. Wschr. 76, 639 (1964)

11. HANDEL,R.: Prämedikation und Blutgerinnung, Einflüsse einiger Medikamente auf die Blutgerinnung in vivo und in vitro
Dissertation, Marburg, 1966

12. HARNISCH,H., J.ECKHARDT :
Das Narkose-Präparat Eponto1^{R} in der zahnärztlichen Praxis.
Quintessenz 6 Ref. 4354 (1971)

13. HARRFELDT,H.P.: Technik und Erfahrungen bei 2700 Kurznarkosen mit Propanidid
zit. n. HORATZ,K., R.FREY, M.ZINDLER (15)

14. HASE,E.: Pharmakologie und Verwendungsmöglichkeiten von Distraneurin
Therapiewoche 16, 601 (1966)

15. HORATZ,K., R.FREY, M.ZINDLER :
Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid (Eponto1^{R}).
Anaesthesiology and Resuscitation
Springer-Verlag, Berlin, 1965

16. HUFFMANN,G.: Suchtgefahr bei Distraneurin
Dtsch. Med. Wschr. 44, 2299 (1969)

17. JUST,O.H.: Gefahren und Komplikationen der Propanidid-Narkose
Z. prakt. Anaesth. u. Wiederbelebung
4, 1 (1969)

18. KILLIAN,H., H.WEESE: Die Narkose
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1954

19. KUSCHINSKY,G., H.LÜLLMANN:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
G. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1964

20. LACKNER,H., V.E.HUNT:
The effect of librium on hemostasis
Amer. J. Med. Sci. 256, 368 (1968)

21. LASCH,H.G., J.PFISTERER, K.SCHIMPF :
Acta haemat. 17, 280 (1957)

22. LIND,B., P.ROLAND :
Kurznarkose mit Propanidid.
Wie hoch sind die Brechreizfrequenzen?
Anaesth. 18, 82 (1969)

23. LINKE,P.O., F.POLAK :
Über Veränderungen der Prothrombinzeit bei Reizung vegetativer Nervenstämme
Z. Biol. 108, 341 (1957)

24. LORENZ,W., A.DOENICKE, S.HALBACH, J.KRUMEY, E.WERLE:
Histaminfreisetzung und Magensekretion nach Propanidid (Epontol^{R})
Klin. Wschr. 37, 154 (1969)

25. MACHT,D.J.: Influence of some narcotics and sedatives on blood coagulation
Arch. intern. Pharmacodyn 93, 325 (1953)

26. MAMMEN, C.F.: Gerinnungsstörungen bei Leberer-
krankungen
Dtsch. Med. Wschr. 44, 2241 (1970)

27. MANZ,R., G.FANK: Fehler und Gefahren zur Frage
allergischer Reaktionen nach
Epontol^{R}
Anaesthesist 18, 223 (1969)

28. MARBET,R., A.WINTERSTEIN :
Gerinnungsbestimmungen
Mitteil. d. Dtsch. Hoffmann-La Roche AG
(1969)

29. MÜLLER,K.H., B.A.BLENCKE, H.OEHMIG :
Zur Frage des Zusammenhanges von Nar-
kose und postoperativer Thrombose
unter besonderer Berücksichtigung
der Thiopental Narkose
Arzneimittelforschung 13, 639 (1963)

30. NABER,K., D.MAROSKE, K.H.BICHLER, Th.THAUT :
Der Einfluß von Chlormethiazol auf
die Nierenfunktion
Arzneimittelforschung 21, 1612 (1971)

31. PALOS, L.A.: Atmung, Kreislauf und Blutgerinnung
als funktionelle Einheit
zit. n. Intern. Tagung über Thrombose
und Embolie, Benno Schwabe Verlag,
Basel, 1954

32. PERLICK,E.: Anticoagulation
Thieme-Verlag, Leipzig, 1959

33. PODLESCH,J., M.ZINDLER: Klinische Erfahrungen
mit Propanidid
zit. n. HORATZ,K., R.FREY, M.ZINDLER
(15)

34. QUICK,A.J.:
J. Physiol. 18, 260 (1937)

35. RUNGE,H., J.HARTERT: Statistische Untersuchungen über das Verhalten der Blutgerinnung im Thromelastographen nach gynäkologischen Operationen
Klin. Wschr. 31, 32 (1953)

36. SATTES, H.: Suchtgefahr bei Distraneurin^{R}
Med. Klin. 64, 430 (1969)

37. SCHIMPF,K.: Über Änderungen der Gerinnungsfaktoren beim Menschen unter Wärme- und Kälteeinfluß sowie während körperlicher Arbeit
Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 472 (1957)

38. SCHWICK,G.: Laboratoriumsblatt f.d.med. Diagnostik, Hoechst (1966)

39. TANAKE, Hisashi : Okayama- Iggakai-Zasshi 40, 863 (1928)

40. THIES.H.A.: Chirurg 28, 196 (1957)

41. TSEVRENIS, H.KARALI : Action des Antibiotiques et de la Cortisone sur la Coagulation du sang
Rev. d'Hematol. 8, 263 (1953)

42. VIETZE,G.: Erfahrungen mit dem neuen Antiepileptikum P 845
Dtsch. Gesundheitswesen 34, 1616 (1968)

43. WELLER,P., P.HANKE : pH und Blutgerinnung
Z. ges. Inn.Med. 15, 11, 551 (1960)

44. WHIPPLER, HURWITZ : 3. Expec. Med. 13, 136 (1911)

45. WIRTH,W., F.HOFFMEISTER:
Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid
Anaesth. und Wiederbelegung
4, 17 (1965)

46. ZINDLER,M.: Narkosekomplikationen durch Anaesthetika
Dtsch- Ärzteblatt 38, 2045 (1968)

47. ZINSSER,O., UPPLEGER,J., W.KÜNZER :
Über das Verhalten der Blutgerinnung in Abhängigkeit von der H-Ionen Konzentration
Klin. Wschr. 47, 13, 713 (1969)

Herrn Prof. Dr. med. K.H. Müller danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die Stellung des Arbeitsplatzes und besonders für seinen freundlichen Rat und die stete Hilfsbereitschaft bei allen auftauchenden Problemen.

Herrn Dr. Naber danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Versuche, ihrer Auswertung und der Abfassung des Textes.

Weiterhin danke ich Frau Liese und Frau Seibke für ihre Hilfe beim Erlernen der Analysenmethoden.

L e b e n s l a u f

Am 14.10.1944 wurde ich in Fürth/Bayern als Sohn des Möbelschreiners Adolf Rehbehn und seiner Ehefrau Martha, geb. Feuchtmann, geboren. Im Jahre 1950 wurde die Ehe mein-er Eltern geschieden. Nun sorgte meine Mutter als Hausschneiderin für meine Ausbildung. In den Jahren von 1950 - 1955 besuchte ich die Volksschule in Fürth/Bayern. Im Jahre 1955 trat ich in das humanistische Gymnasium in Fürth/ Bayern ein, das ich bis zum Jahre 1959 besuchte. Von 1959 - 1966 ging ich auf das humanistische Gymnasium in Weiden/Oberpfalz, wo ich im Jahre 1966 die Reifeprüfung bestand.

Im Wintersemester 1966 begann ich das Zahnmedizinstudium in Marburg/L. Hier habe ich nach dem zweiten Semester die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach dem fünften Semester die zahnärztliche Vorprüfung abgelegt. Nach weiteren fünf klinischen Semestern meldete ich mich nach dem Sommersemester 1971 zum Staatsexamen, das ich am 20. November 1971 erfolgreich abgeschlossen habe.

Meine akademischen Lehrer in Marburg an der Lahn
waren die Herren Professoren und Dozenten:

Ammon, Dimroth, Haan, Hennis, Hering, Heuser,
Hupe, Janke, Karfanik, Karlson, Kastenholz,
Korb, Niemeyer, Pantke, Petry, Pfütz, Rieken,
Rohen, Rosemann, Saalfeld, Schiff, Schmidt,
Seidel, Walcher.